

c-AMP GEHALT IN PLASMA UND ERYTHROCYTEN
VON KRANKEN MIT PSORIASIS VULGARIS

THOMAS MARIA SCHMITZ-AVILA

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547917_0024

Aus der Hautklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. G.W. Korting)

c-AMP GEHALT IN PLASMA UND ERYTHROCYTEN
VON KRANKEN MIT PSORIASIS VULGARIS

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

THOMAS MARIA SCHMITZ-AVILA

aus Bonn

MAINZ 1975

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. E. Straub

Referent:

Professor Dr. B. Morsches

Korreferent:

Professor Dr. H. Holzmann

Tag der mündlichen Prüfung:

25.2.1976

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN 1 • RUF 0 6132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

- 1.1. Stoffwechsel und Funktion des c-AMP
- 1.2. c-AMP in normaler und psoriatisch veränderter Epidermis

2. PROBLEMSTELLUNG

3. MATERIAL UND METHODIK

- 3.1. Untersuchungsmaterial
- 3.2. Blut- Plasma- und Hämolysatgewinnung
- 3.3. Extraktion des c-AMP aus Plasma und Hämolysat
- 3.4. c-AMP-Bestimmung
 - 3.4.1. Prinzip der Methode
 - 3.4.2. Arbeitsvorschrift
 - 3.4.2.1. Reagenzien
 - 3.4.2.2. Aufstellung der Eichkurve
 - 3.4.2.3. Bestimmungsansatz
- 3.5. Statistische Methoden
 - 3.5.1. Mittelwert und Standardabweichung
 - 3.5.2. Vergleich zweier Mittelwerte
 - 3.5.3. Wilcoxon-Test

4. ERGEBNISSE

5. DISKUSSION

6. ZUSAMMENFASSUNG

7. ANHANG

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

Vor fast 15 Jahren konnte SUTHERLAND nachweisen, daß dem cyclischen 3',5'-Adenosinmonophosphat (c-AMP) eine bedeutende regulatorische Funktion in der Leber zukommt, da die glycogenolytische Wirkung von Adrenalin und Glucagon über die Bildung von c-AMP an der Zellmembran abläuft (82). Damit war es erstmals gelungen, den Wirkungsmechanismus von Hormonen über chemische Reaktionen an der Zellmembran zu erklären. Die besondere Bedeutung dieser Untersuchungen, für die SUTHERLAND 1972 den Nobelpreis für Medizin erhielt, liegt aber darin, daß dieser Mechanismus nicht für Adrenalin und Glucagon gilt, sondern ein vielfach gültiges Prinzip darstellt, d.h. zahlreiche Hormone üben ihre Wirkung über die Bildung von c-AMP in der Rezeptorzelle aus (45, 83). Daher hat SUTHERLAND das c-AMP als "second messenger" bezeichnet, um so seine Rolle als intracellulärer Vermittler der Wirkung dieser verschiedenen Hormone zu betonen. Neuere Untersuchungen haben überdies ergeben, daß außer der hormonimitierenden Wirkung das c-AMP bei zahlreichen Stoffwechselvorgängen maßgeblich beteiligt ist (17, 54, 72, 73, 87).

1.1 Stoffwechsel und Funktion des c-AMP

Die Struktur des c-AMP wurde 1957 unabhängig von LIPKIN et al. sowie SUTHERLAND et al. aufgeklärt (8, 81). Das Nukleotid unterscheidet sich von Adenosinmonophosphat (5'-AMP) dadurch, daß zwei Säuregruppen - und nicht nur eine - an der 3. und der 5. Stelle der Ribose verestert sind (s. Abb.1).

Die Bildung des c-AMP wird durch ein an der Zellmembran gebundenes Enzym, die Adenylcyclase, katalysiert. Es entsteht aus ATP unter Abspaltung von Pyrophosphat. Das so gebildete c-AMP wird dann durch eine relativ spezifische Phosphodiesterase zu 5'-AMP gespalten (s. hierzu Abb.2).

Die intracelluläre Konzentration des c-AMP wird hauptsächlich von den oben genannten Enzymen reguliert (7). Substanzen, die die intracelluläre Konzentration des c-AMP steuern, entfalten ihre Wirkung entweder über eine Stimulierung bzw. vermehrte Synthese der Adenylcyclase oder über eine Aktivitätssteigerung der Phosphodiesterase (7) (s. Abb.2).

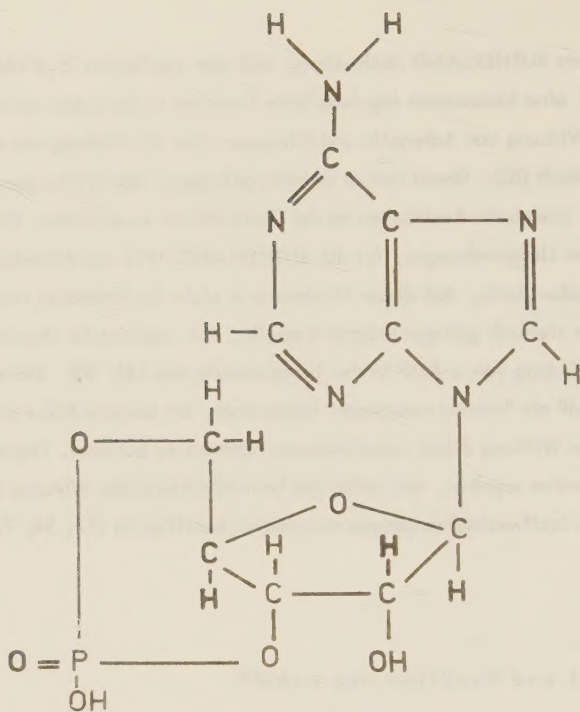


Abb. 1. Strukturformel von 3',5'-Adenosinmonophosphat c-AMP

Aufgrund der aktiven Beteiligung des c-AMP bei der Wirkung zahlreicher Hormone wurde, wie bereits erwähnt, von SUTHERLAND die sogenannte "second messenger"-Hypothese aufgestellt, wonach das c-AMP die Rolle eines Botschafters spielt, der die Aufgabe hat, die Befehle eines Hormons weiterzuleiten.

Nach seiner Freisetzung aus der endokrinen Drüse wird das betreffende Hormon an seinen Wirkungsort transportiert, wo die erste Wechselwirkung mit der an der Membran gebundenen Adenylcyclase stattfindet, die - wie bereits erwähnt - zur Bildung von c-AMP aus ATP notwendig ist. Dadurch wird die intracelluläre Konzentration des c-AMP gesteigert (7). Diese Aufgabe des Hormons wird nach der Hypothese von SUTHERLAND als Primärwirkung des Hormons bezeichnet, und daher betrachtet man es als "first messenger". Das

c-AMP, dessen Bildung von einem Hormon katalysiert wurde, das selbst nicht in der Lage ist, die Zellmembran zu durchdringen, übernimmt dann die Aufgabe, die Wirkung des Hormons in den physiologischen, biologischen und biochemischen Prozessen weiter zu vermitteln (s. Abb.3). Die Wirkung des c-AMP erfolgt sodann über Aktivierung oder Inaktivierung von Enzymen, Permeabilitätsveränderungen der Zellmembran, Freisetzung von Histonen, durch Phosphorylierung und vermehrte Synthese von Makromolekülen (7).

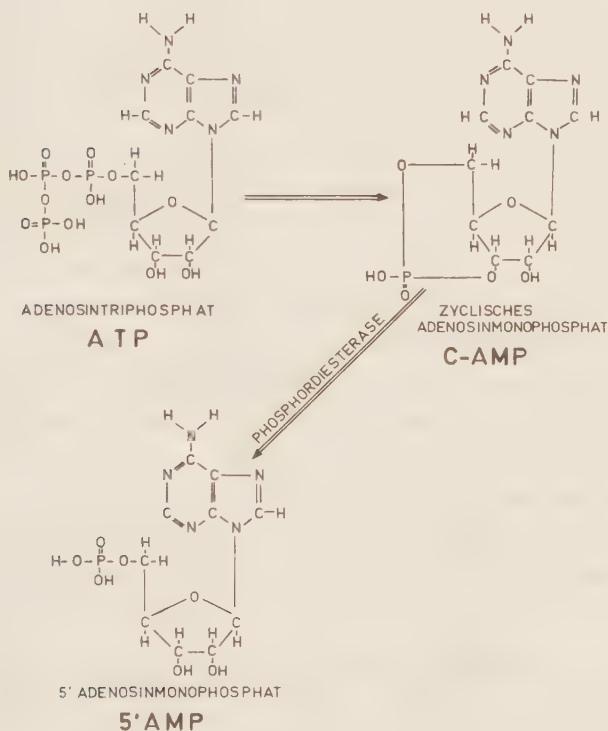


Abb. 2. Biosynthese und Abbau von c-AMP nach Chandra

Bei den Hormonen, die ihre Wirkung im wesentlichen über das c-AMP als "second messenger" entfalten, handelt es sich vorzugsweise um Proteohormone, wie z.B. ACTH (Corticotropin), Glucagon, LTH (luteotropes Hormon), ICSH (zwischenzellstimulierendes

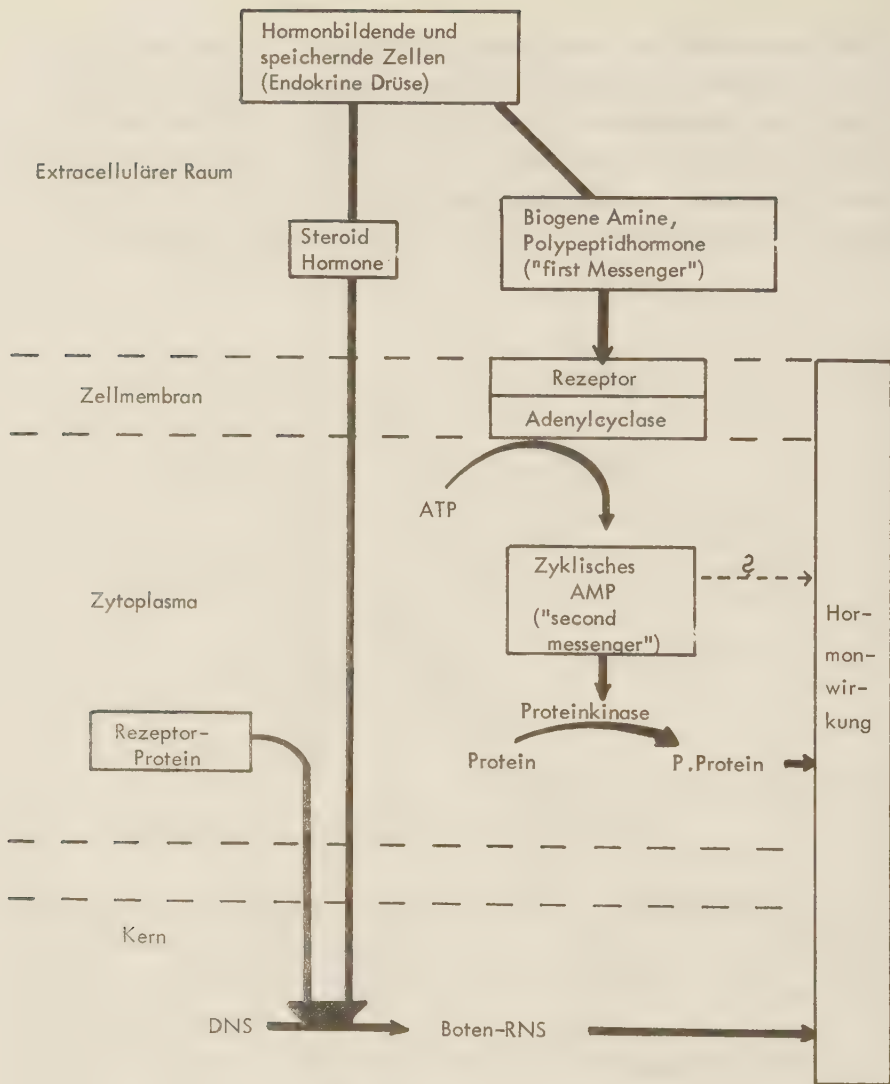


Abb. 3. Wirkungsprinzip von Hormonen

Hormon), Vasopressin, Oxytocin und andere, sowie um Katecholamine wie z.B. Adrenalin (11). Demgegenüber wirken die Steroidhormone im allgemeinen nach Bindung an einen spezifischen Rezeptor intracellulär auf der Stufe der Translation im Cytoplasma oder auf der Stufe der Transcription im Kern (11).

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Frage, auf welchem Wege verschiedene Hormone sehr unterschiedliche Wirkungen entfalten können, obwohl ihr Wirkungsmechanismus immer über die Bildung von c-AMP als "second messenger" läuft. Die Konfiguration des Hormons selbst muß für die Spezifität eines Organs gegenüber einem oder mehreren Hormonen verantwortlich gemacht werden: von außen her an die Zellen herankommende Hormonmoleküle verbinden sich demnach mit den "molekularen Rezeptoren", die wahrscheinlich an der Außenwand der Plasmamembran lokalisiert sind und offenbar die Orte des spezifischen Erkennens sind (62). In der Rezeptorzelle wird die Adenylcyclase aktiviert, deren katalytische Wirkung ATP in c-AMP umwandelt. Die intracelluläre Konzentration an c-AMP wird unmittelbar von der Menge Hormon, die die Zelle erreicht, bestimmt. TAUNTON et al. (84) erklären diese erste Stufe durch eine auf die wechselseitige Anpassung an die Konformation beruhende Erkennung des Hormons durch die Zelle. Auf der zweiten Stufe erfolgt die Umwandlung der hormonalen Botschaft in ein chemisch differentes intracelluläres Signal, nämlich die Bildung von c-AMP. Diese Umwandlung stellt ferner einen ersten wichtigen Amplifikationsfaktor dar. Pro "identifiziertes" Hormon-Molekül werden mehrere c-AMP-Moleküle gebildet. Grundsätzlich wird bei den als "first messenger" wirkenden Hormonen unabhängig von der Art des Hormons auch des Targetgewebes immer der gleiche intracelluläre Bote gebildet. Die Art der Endreaktion variiert trotzdem von einem Gewebe zum anderen erheblich, da bei diesem allgemeinen Mechanismus die Art der beobachteten Reaktion nicht von dem mitbeteiligten Hormon, sondern ausschließlich vom Targetgewebe selbst bestimmt wird.

Hierdurch lassen sich die verschiedenen Wirkungen eines bestimmten Hormons durch die Verschiedenheit des Targetgewebes erklären (62). So können beispielsweise die Katecholamine die Lipolyse im Fettgewebe, die Glycogenolyse in der Leber oder die Kontraktionskraft im Herzmuskel stimulieren (62). Umgekehrt erklärt dies auch, weshalb verschiedene Hormone, wenn sie auf ein gleiches Gewebe oder Organ wirken, oft ähnliche Effekte hervorrufen (Glycogenolyse in der Leber durch die Katecholamine und Glucygon, Lipolyse im Fettgewebe durch die Katecholamine, ACTH und andere Hormone usw.) (62). Es ist bekannt, daß zumindestens im Falle der Katecholamine die Hormonbindung an die Zelle über β -Rezeptoren

erfolgt, jedoch scheinen grundsätzlich auch andere Rezeptoren in Frage zu kommen, so ist z.B. bekannt, daß die Wirkung von Oxytocin durch β -Rezeptoren-Blocker nicht beeinflußt wird (62).

Neben diesen hormonimitierenden Wirkungen ist das c-AMP an zahlreichen Stoffwechselvorgängen, etwa auch an bakteriellen Enzyminduktionen, Steuerung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels in der Leber und im Fettgewebe aktiv beteiligt (17, 54, 72, 73, 87).

Eine besondere Bedeutung kommt dem c-AMP in der Steuerung des Wachstums zu: so enthalten schnellwachsende Zellen relativ niedrige Spiegel an c-AMP, während eine Zunahme der c-AMP-Konzentrationen zu einem progressiven Anstieg der Zellteilungszeiten führt (11, 13, 14). Die Zugabe von c-AMP zum Kulturmedium von Carcinom- und Sarkomzellen führt nicht nur zu einer deutlichen Wachstumshemmung, sondern auch zu einer ausgeprägten Veränderung der Zellmorphologie in Richtung auf eine normale Differenzierung der Zelle hin (7). TOMPKINS et al. (86) verglichen den c-AMP-Gehalt von normalen Fibroblasten und solchen, die durch einen Virus transformiert und in Permanenz auf "Wachstum" programmiert waren. Diese transformierten Fibroblasten enthielten relativ wenig c-AMP, Zellen aber, die gerade eine Wachstumspause eingelegt hatten, deutlich mehr, woraus der Schluß der Möglichkeit einer Wachstumsprozeßsteuerung gezogen wurde. Durch entsprechende Versuche wurde aber festgestellt, daß c-AMP allein nur die Membranaktivitäten, nicht aber die inneren Stoffwechselvorgänge wie RNS und Proteinsynthese beeinflußt. Erst durch Gabe von Prostaglandin wurde der c-AMP-Spiegel auch im Innern der Zelle angehoben und damit auch die RNS- und Proteinsynthese unterbrochen. Eine Erklärung hierfür wird noch gesucht. Durch die Möglichkeit der Beeinflussung der Onkogenese kann man mit Hilfe des c-AMP das Tumorwachstum hemmen und somit eine neue Therapiemöglichkeit für maligne Tumoren einschlagen, die allerdings bis jetzt die Klinikebene noch nicht erreicht hat bzw. über das Stadium tierexperimenteller Versuche noch nicht hinausgekommen ist (76).

1.2 c-AMP in normaler und psoriatisch veränderter Epidermis

DUELL et al. (1971) sowie MARKS und REBIEN (1972) konnten nachweisen, daß das "second messenger"-System auch in der Epidermis seine Wirkung entfaltet (9, 57). So konnten auch die beiden für den cellulären c-AMP-Spiegel verantwortlichen Enzyme, nämlich die

Adenylcyclase, wie auch die Phosphodiesterase in der Epidermis nachgewiesen werden (59, 89). Nach Auffassung von VOORHEES und DUELL kommt dem c-AMP in der Epidermis eine wichtige Funktion für die Regulation des Zellcyclus, und damit der Zellproliferation sowie für die Kontrolle des Glycogen-Metabolismus zu (89, 91) (Darstellung des Kaskadenmechanismus siehe Abb.4). Die Bildung von c-AMP erfolgt, wie schon erwähnt, durch die Adenylcyclase, die ihrerseits durch Hormone, wie z.B. Adrenalin, stimuliert wird. c-AMP wiederum kontrolliert die Aktivität eines c-AMP-abhängigen Proteinkinasesystems, das einerseits den Zellcyclus und andererseits über eine Aktivierung der Phosphorylase und Inaktivierung der Glycogensynthase die Glycogenolyse reguliert (21). Bei der Psoriasis führt nun nach dieser Hypothese der von VOORHEES festgestellte intracelluläre c-AMP-Mangel über eine dadurch bedingte verminderte Aktivität des c-AMP-abhängigen Proteinkinasesystems zu einer Beschleunigung des Zellcyclus und damit einer Zellproliferation, sowie zu einer erhöhten Glycogensynthese und einem verringerten Glycogenabbau (71, 88). Als Ursache des c-AMP-Mangels werden verschiedene Möglichkeiten, wie z.B.

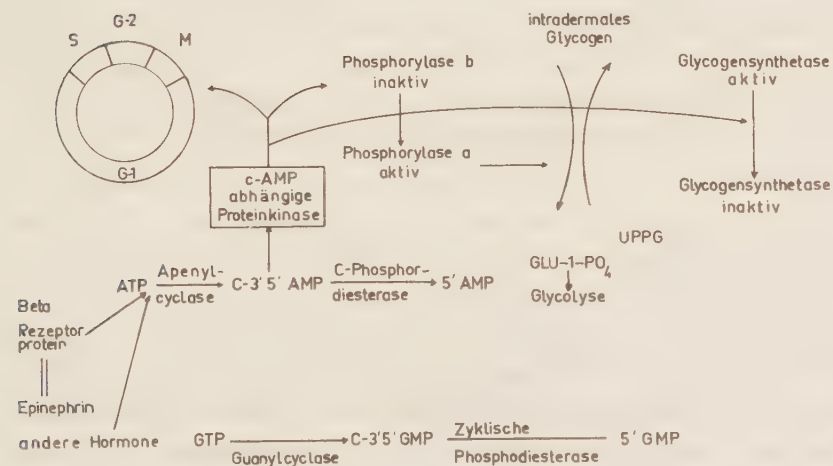


Abb. 4. Schematische Darstellung der c-AMP-Kaskade nach Voorhees

genetisch bedingte Veränderungen an Hormonrezeptorproteinen oder am Adenylcyclase-Protein diskutiert. Unterstützt wird die oben erwähnte Hypothese durch folgende Beobachtungen: 1. die epidermale Zellteilung wird durch c-AMP dosisabhängig gehemmt (56, 90). 2. die c-AMP-Konzentration ist in sich rapide teilendem Epithel, so wie wir es bei der Psoriasis vorfinden, erniedrigt (11, 88). 3. in psoriatischen Läsionen wurde eine gegenüber der normalen Epidermis erniedrigte Aktivität der Phosphorylase festgestellt (58). Demgegenüber fand HÄRKÖNEN keine Erniedrigung des c-AMP-Gehalts in psoriatischen Läsionen (20).

2. PROBLEMSTELLUNG

Wie schon oben erwähnt, spielt c-AMP als Regulator von Wachstumsprozessen eine bedeutende Rolle.

Bei der Psoriasis handelt es sich nun um eine Krankheit, die sich u.a. in einer äußerst proliferativen Wachstumssteigerung äußert. Nach neueren Untersuchungen beschränkt sie sich dabei nicht nur auf das Hautorgan, sondern drückt sich auch in der Veränderung humoraler Parameter sowie in der Beteiligung anderer Organe am psoriatischen Krankheitsgeschehen aus (30). Es lag daher nahe, etwaige Veränderungen des c-AMP-Spiegels auch im Plasma und Erythrocyten bei Patienten mit Psoriasis vulgaris zu untersuchen.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Untersuchungsmaterial

Insgesamt wurden 23 Patienten mit Psoriasis vulgaris, davon 9 weibliche und 14 männliche, unmittelbar nach ihrer stationären Aufnahme zur Untersuchung des c-AMP-Gehaltes im Plasma und im Erythrocyten herangezogen. Es handelte sich vorwiegend um Kranke mit Psoriasis nummularis oder geographica. Durch Anamnese konnten endokrine Störungen, eine mögliche Steroidbehandlung sowie sonstige systemische Vorbehandlungen bzw. differente Therapie bei allen Patienten ausgeschlossen werden. Das Vergleichskollektiv von 10 weiblichen und der gleichen Anzahl männlichen Personen setzt sich aus Studenten, Personal der Klinik und

Patienten mit anderen Erkrankungen zusammen. Endokrine Erkrankungen oder eine Steroid-Einnahme konnten bei diesen Personen ebenfalls durch Anamnese ausgeschlossen werden.

3.2 Blut-, Plasma- und HämolySATgewinnung

Die Entnahme von 10 ml Heparin-Blut erfolgte bei den Probanden morgens unter Standardbedingungen (gleiche Zeit, nüchtern und in Ruhelage).

Zur c-AMP-Bestimmung im Plasma wurde das abzentrifugierte Plasma bis zu seiner Weiterverarbeitung bei -20° eingefroren. Eine Beeinflussung der c-AMP-Konzentration durch eine solche Lagerung erfolgte nicht (Oertel). Die aus 2 ml Venenblut gewonnenen Erythrocyten wurden 3 mal mit je 5 ml physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, anschließend 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert und das Sediment in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und die Anzahl der Erythrocyten pro ml bestimmt. Zur eigentlichen Hämolyse wurde 1 ml Ery-Suspension mit 2 ml Aqua destillata versetzt. Dieses Gemisch wurde 10 Minuten im Eisschrank bei 4°C aufbewahrt und anschließend zur Abtrennung der Zellstromata 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde zur eigentlichen Bestimmung des c-AMP-Gehaltes im Erythrocyten bei 20°C eingefroren (auch hierbei findet keine Beeinflussung des c-AMP-Gehaltes durch Lagerung statt).

3.3 Extraktion des c-AMP aus Plasma und HämolySAT

Gesammeltes Blut wurde in einer heparinisierten Spritze aufgezogen, die Probe bei 2°C zentrifugiert, um das Plasma zu gewinnen. Danach wurde 1 ml Plasma in ein 10 ml Zentrifugenröhrchen pipettiert und mit 2 ml Äthanol versetzt, geschüttelt und 5 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zentrifugation wurde der Überstand mit einer Pasteur-Pipette abgehoben und das Sediment mit 2 ml Aceton gewaschen und zentrifugiert. Die Überschüsse wurden vereinigt, in ein Wasserbad von 55°C gestellt und bis zur Trockenheit unter einem Nitrogenstrom verdampft. Der Rückstand wurde in 0,5 ml Reagenz 1 gelöst, danach zentrifugiert, um den unlöslichen Rückstand zu entfernen. Der Überstand wurde direkt in der Probe benutzt. Die Extraktion von c-AMP aus dem HämolySAT erfolgte nach dem gleichen Prinzip.

3.4 c-AMP-Bestimmung

3.4.1 Prinzip der Methode

Wegen der geringen Störanfälligkeit wurde die quantitative Bestimmung von c-AMP nach der Radio-Isotopen-Verdünnungsmethode entsprechend den Angaben von GILMAN (16) durchgeführt. Diese Methode basiert auf der Konkurrenz zwischen unmarkiertem c-AMP und c-AMP, das mit einer bestimmten Menge Tritium markiert wurde. Durch Gabe eines Proteins, das eine hohe Spezifität zu c-AMP aufweist, bildet sich ein Protein-c-AMP-Komplex, dessen Radioaktivität umgekehrt proportional zu der Menge an unmarkiertem c-AMP ist, das sich in der Probe befindet. Die unbekannte c-AMP-Konzentration in der Probe wurde dann anhand einer Standard-Kurve abgelesen.

3.4.2 Arbeitsvorschrift

3.4.2.1 Reagenzien

1. Tris EDTA Puffer (0,05 M Tris; $4 \cdot 10^{-3}$ M EDTA; PM 7,5)
2. c-AMP bindendes Protein, aus Ochsenmuskeln
3. ($8\text{-}^3\text{H}$) c-Adenosin-3',5'-Phosphat, 180 pMol enthalten ungefähr 5 u.Ci.
4. c-Adenosin 3'5'
5. Holzkohle zur Adsorption der freien Nucleotiden und damit zur Trennung des an Protein gebundenen c-AMP von den freien Nucleotiden.

3.4.2.2 Aufstellung der Eichkurve

Zur Aufstellung einer Eichkurve wurden 14 Zentrifugenröhrchen, jeweils zwei für eine Bestimmung, in einem Zentrifugenständer in ein Eisbad gestellt und in Röhrchen 1 und 2 150 Mikroliter Puffer pipettiert, dessen Impulse pro Minute zur Bestimmung des Leerwerts herangezogen wurde, dann gibt man 50 Mikroliter Puffer in Röhrchen 3 und 4 zur Bestimmung der Proteinbindung in Abwesenheit von unmarkiertem c-AMP (Abb. 5 und 6).

In die Röhrchen 5 - 14 wurde eine unterschiedliche Menge c-AMP, im Bereich von 1 pmol bis 16 pmol einpipettiert und anschließend zu allen Röhrchen 50 ml c- ^3H AMP und zu den Röhrchen 3 - 14 100 ml bindendes Protein gegeben (Einzelheiten s. Abb.). Bei der Eichkurve wurde als Ordinate I der Quotient I^x , wobei I^0 die Impulsrate des Nullstandards

Typische Versuchsdaten

Nr.	Impulse/Min.	Mittelwert	Mittelwert-Leerwert	$\frac{I_o}{I_x}$	pmol/Probe Standard c-AMP
1	256	253	-----	-----	-----
2	243				
3					
4	5261	5254	5001	1.00	0.0
5					
6	3074	3077	2824	1.77	1.0
7	2159	2166	1913	2.61	2.0
8	2173				
9	1528	1540	1287	3.89	4.0
10	1551				
11	922	929	676	7.40	8.0
12	936				
13	652	626	373	13.41	16.0
14	600				

Abb. 5 Entnommen der Bestimmungsvorschrift für c-AMP der Firma Amersham Buchler, Buckinghamshire, England

Röhrchen Nr.	Leervert		Nullwert		Standards										Unbekannte Konz.		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17 18
Pufferlösung	150	150	50	50													
1 pmol c-AMP					50	50											
2 pmol c-AMP							50	50									
4 pmol c-AMP								50	50								
8 pmol c-AMP									50	50							
16 pmol c-AMP											50						
Unbekannte Probe 1															50	50	
Unbekannte Probe 2																50	50
cyclisches H^3 AMP										50							
Bindendes Protein											100						

Abb. 6. Typisches Versuchsprotokoll in ml

Entnommen der Bestimmungsvorschrift für c-AMP der Firma Amersham Buchler, Buckinghamshire, England

minus der Impulsrate des Leerwerts darstellte, und I^x gleich der Impulsrate des Standards minus der Impulsrate des Leerwerts gegen die Abszisse pmol c-AMP aufgetragen. Eine typische Eichkurve zeigt Abbildung 7.

3.4.2.3 Bestimmungsansatz

Zur Bestimmung des c-AMP-Gehaltes im Plasma und Hämolyolat wurde der bei der Extraktion gewonnene Überstand (50 ml) (Punkte 2.2 und 2.3 Methodik) entsprechend den Angaben zur Aufstellung der Eichkurve weiter verarbeitet.

3.5 Statistische Methoden

Bei den Prüfungen auf Signifikanz ist ein Ergebnis als statistisch gesichert oder signifikant anzusehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 1 % beträgt ($p \leq 1\%$), als statistisch auffällig, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 1 %, jedoch kleiner oder gleich 5 % ist ($1\% > p \leq 5\%$).

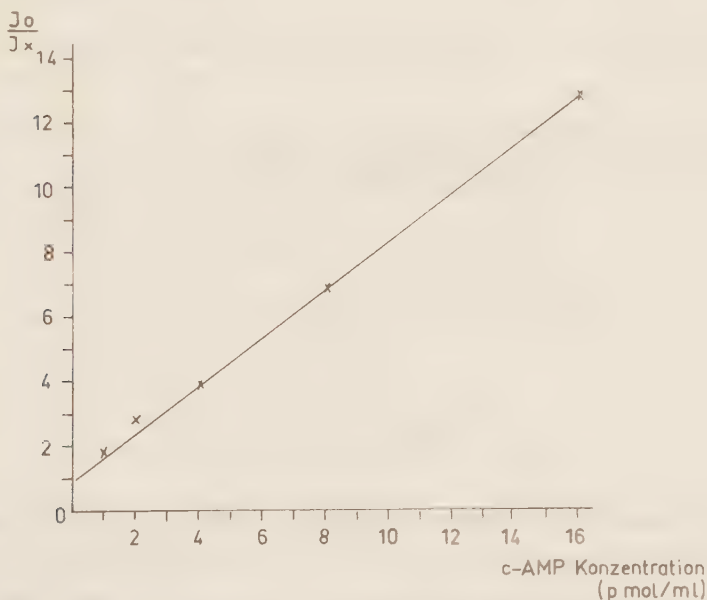


Abb. 7. Entnommen der Bestimmungsvorschrift für c-AMP der Firma Amersham Buchler, Buckinghamshire, England

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit den nachstehend angeführten statistischen Verfahren:

- a) Mittelwert- u. Standardabweichung
- b) Vergleich zweier Mittelwerte mit dem t-Test für unverbundene Stichproben
- c) Wilcoxon-Test

3.5.1 Mittelwert und Standardabweichung

Mittelwert- und Standardabweichung wurden in üblicher Weise berechnet (27, 28).

Der Mittelwert $\bar{x}$ ergibt sich aus Einzelwerten als arithmetisches Mittel nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{\text{Summe der Einzelwerte}}{\text{Anzahl der Einzelwerte}}$$

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Die Standardabweichung s , die die Streubreite der Verteilung kennzeichnet, wurde folgendermaßen bestimmt:

$$s = \sqrt{\frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate}}{\text{Anzahl der Freiheitsgrade}}}$$

$$s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$s = \frac{1}{\sqrt{n - 1}} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Die dabei auftretende Summe der Abweichungsquadrate kann man auch abgekürzt wiedergeben als:

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

so daß sich die Varianz s^2 (auch Streuungsquadrat bezeichnet) darstellt als:

$$s^2 = \frac{S_{xx}}{n-1}$$

Hier wurde als Berechnungsformel für die Summe der Abweichungsquadrate verwendet:

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n}$$

3.5.2 Vergleich zweier Mittelwerte

Für die Prüfung auf Unterschiede im c-AMP-Gehalt des Plasmas und in der c-AMP-Aktivität der Erythrocyten von Psoriatikern und Kontrollpersonen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewendet.

t-Test für unverbundene Stichproben

Die einheitliche Standardabweichung für die Proben der Kontrollperson (Index 1) und der Psoriatiker (Index 2) wurde aus den Abweichungen der Einzelwerte von ihren beiden Mittelwerten auf folgende Weise errechnet:

$$s^2 = \frac{S_{x_1x_1} + S_{x_2x_2}}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$s^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \left((n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 \right)$$

Hierbei sind wegen der Benutzung von 2 Mittelwerten nur $f = n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgrade zu berücksichtigen.

Der Standardfehler der Differenz der Mittelwerte ist:

$$s_{\text{Diff.}} = s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

und so läßt sich $t = \frac{\bar{x}}{s_{\text{Diff.}}}$ ermitteln als:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{\text{Diff.}}} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_{x_1 x_1} + s_{x_2 x_2}}{n_1 + n_2 - 2}}} * \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Die Prüfung erfolgte nach der t-Verteilung für Freiheitsgrade.

3.5.3 Wilcoxon-Test

Um festzustellen, ob die erhaltenen Resultate für das Ferment c-AMP in den beiden Gruppen Unterschiede aufweisen, die über das hinausgehen, was man im Rahmen des Zufalls erwarten würde, wird der Rangtest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben (4) angewandt.

Bei der Auswertung der Ergebnisse werden nicht die einzelnen Messwerte, sondern deren Rangnummern verwendet, d.h. es werden den Fermentwerten Rangnummern derart zugeordnet, daß der kleinste Wert die Nummer 1, der zweitkleinste die Nummer 2 und der größte die letzte Nummer erhält. Haben mehrere Ergebnisse den gleichen Wert, dann wird an sie gleichmäßig der Mittelwert ihrer Rangzahlen vergeben. Die Numerierung erfolgt ohne Rücksicht darauf, welchem Kollektiv der Wert zugehört. Man bildet nun aus den Rangnummern jedes Kollektivs die Summe R. Diese Summe wird mit einem Tabellenwert verglichen (siehe Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, Seite 193 bzw. Seite 124-127).

4. ERGEBNISSE

Die im Plasma von Kontrollpersonen gemessenen c-AMP-Konzentrationen von $9,84 \pm 4,86$ (s) pmol/ml entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Werten (5). Demgegenüber ist die c-AMP-Konzentration im Plasma von Kranken mit Psoriasis vulgaris mit $2,00 \pm 1,57$ (s) pmol/ml durchschnittlich auf 20,3 % erniedrigt. Der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch signifikant ($p \leq 1\%$).

Auch der in den Erythrocyten von Kontrollpersonen mit dieser Methode gemessene c-AMP-Spiegel entspricht mit $4,29 \pm 3,63$ (s) pmol/Erythrocyten den Literaturangaben (5). Die durchschnittlich in Erythrocyten von Kranken mit Psoriasis vulgaris gemessenen Werte von $6,82 \pm 4,43$ (s) pmol/ml zeigen gegenüber denen der Kontrollpersonen keinen statistisch erfaßbaren Unterschied ($p > 5\%$). Hinsichtlich der c-AMP-Konzentration im Serum und Erythrocyten konnte in beiden hier untersuchten Kollektiven (Kontrollpersonen und Psoriatiker) weder eine Altersabhängigkeit noch eine Geschlechtsabhängigkeit nachgewiesen werden.

PLASMA (pmol/ml)

	Patienten mit Psoriasis vul- garis	Kontroll- personen
Mittelwert $\bar{x}$	2.00	9.86
Standard s	1.51	4.84
Standardabweichung des Mittelwertes $\frac{s}{\sqrt{n}}$	0.32	1.08
Signifikanz	$p \leq 1\%$	

Tab. 1 Mittelwert, Standard und Standardabweichung des Mittelwertes des c-AMP-Gehaltes im Plasma von Kontrollpersonen und Kranken mit Psoriasis vulgaris (Einzelwerte siehe Tab. 1a u. b im Anhang)

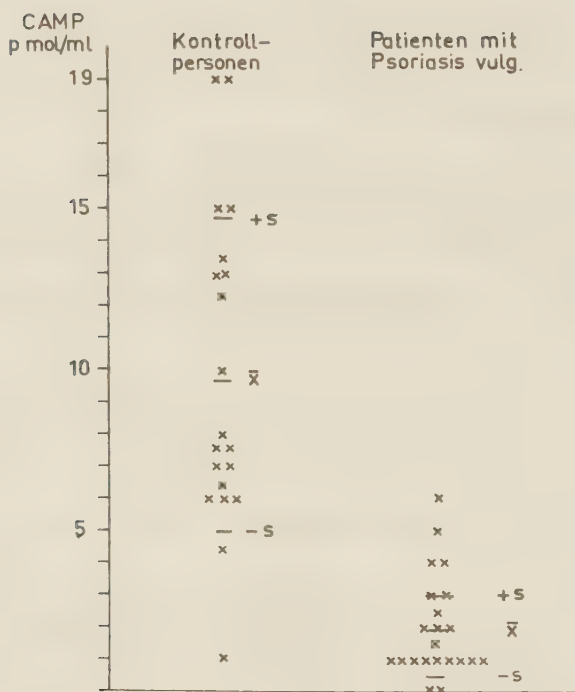


Abb. 8. Graphische Darstellung des c-AMP-Gehaltes im Plasma (pmol/ml) von Kontrollpersonen und Patienten mit Psoriasis vulgaris.

ERYTHROCYTEN (pmol/10⁻⁷ Ery)

	Patienten mit Psoriasis vul- garis	Kontroll- personen
Mittelwert $\bar{x}$	6.82	4.92
Standard s	4.43	3.63
Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$	0.90	0.81
Signifikanz	p > 5 %	

Tab. 2 Mittelwert, Standard und Standardabweichung des Mittelwertes des c-AMP-Gehaltes im Erythrocyten von Kontrollpersonen und Kranken mit Psoriasis vulgaris (Einzelwerte siehe Tab. 2a u. b im Anhang)

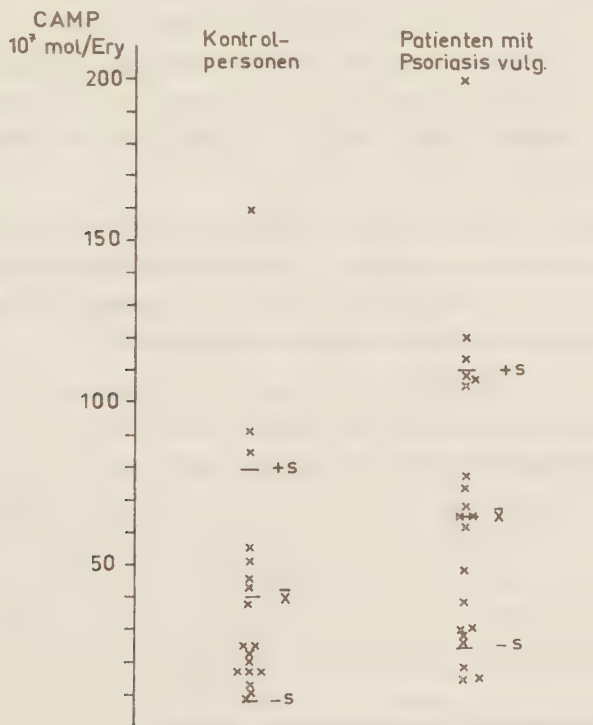


Abb. 9. Graphische Darstellung der c-AMP-Beladung im Erythrocyten bei Kontrollpersonen und Patienten mit Psoriasis vulgaris.

Wie lassen sich nun die im Rahmen dieser Untersuchungen erhobenen Befunde innerhalb der Ätiopathogenese der Psoriasis einordnen? Zur Beantwortung dieser Frage soll zunächst eine zusammenfassende Übersicht über die Pathogenese dieser Krankheit gegeben werden.

Einzig bisher anerkannte Ätiologie der Psoriasis ist ihre Erbllichkeit (23, 79, 85, 91). Schon HEBRA (22) (1872) und KUZNITZKY (53) (1897) betrachteten jedoch nicht die Psoriasis selbst als vererbbar, sondern lediglich ihre Disposition. Die bisher vorliegenden Familienuntersuchungen weisen Überwiegend auf das Vorliegen eines autosomal-dominanten Erbganges mit inkompletter Penetranz hin (1, 18, 23, 48, 92). Die Psoriasis ist jedoch höchstwahrscheinlich genetisch heterogen, da mehr als ein mutiertes Allel für ihren Phänotyp verantwortlich zu machen ist (63). Es ist daher nicht auszuschließen, daß auch noch andere Erbgänge nachgewiesen werden. Nach heutiger Auffassung stellen jedoch viele der früher diskutierten Hypothesen hinsichtlich der Ätiologie nur mehr oder minder wirksame exogene oder endogene Umwelteinflüsse dar, die lediglich die Manifestation der Krankheit begünstigen (11, 47, 65).

Ein wesentlicher Beitrag zur Abklärung der genetischen Problematik bei der Psoriasis ist vor allem von biochemischer Seite zu erwarten. Dabei ist vom molekularbiologischen Aspekt mit Veränderungen im Proteinaufbau zu rechnen. Abwegigkeiten wären damit an Struktur, Enzym, Transport bzw. Rezeptorprotein vorstellbar (63).

Erste Hinweise auf das Vorliegen derartiger Veränderungen bei der Psoriasis ergaben Untersuchungen des Steroids Dehydroepiandrosteron (DHEA) (3 beta-Hydroxy-5-Androsten-17-on), wobei sich als wesentliches biochemisches Merkmal der Psoriasis ein intra- und extracellulärer Mangel an DHEA ergab, welcher auf humoralem Wege die psoriatische Reaktion steuert (31, 36, 39, 63). Als Ursache des DHEA-Mangels ist ein bereits mehrfach nachgewiesener veränderter Stoffwechsel dieses Steroids anzusehen, gekennzeichnet durch eine verminderte Penetration von DHEA durch die Erythrocytenmembran sowie einen verstärkten reduktiven Stoffwechsel (24, 64, 66). Es ist anzunehmen, daß die verminderte Penetration von DHEA durch die Erythrocytenmembran (26, 27, 29) genetisch fixiert ist, wobei allerdings vorläufig noch offen bleiben muß, ob es sich hierbei um Veränderungen der Membranstruktur oder um das Fehlen bzw. verminderte Vorliegen eines Transport- oder Rezeptorpro-

teins für dieses Steroid handelt. Der verstärkte reduktive Stoffwechsel des DHEA's führt zu einer vermehrten Bildung von ADIOL auf Kosten des DHEA's und damit zu einer Erhöhung des Quotienten des DHEA/ADIOL. Die Aktivität des diese Reaktion katalysierenden Enzyms, einer 17 β -Hydroxysteroidoxido-reduktase, ist gesteigert (63). Diese Aktivitätssteigerung muß, da eine Cosubstrat-Aktivierung durch NADPH ausgeschlossen werden konnte, auf einer qualitativen und/oder quantitativen Veränderung des Enzymproteins beruhen und damit ebenfalls erbbedingt sein (63).

Einer der Angriffspunkte des DHEA's im menschlichen Organismus ist die G-6-PDH, das als Schlüsselenzym des Pentose-Phosphat-Zyklus, eines bedeutenden Hauptweges des Kohlenhydratstoffwechsels, durch das Steroid Dehydroepiandrosteron spezifisch und nicht kompetitiv gehemmt wird (55, 62, 69). Die Folge des bei der Psoriasis nachweisbaren DHEA-Mangels ist eine Steigerung des PPC's, und eine dadurch bedingte Beeinflussung zahlreicher weiterer Reaktionen im Bereich des Intermediärstoffwechsels: der Fettsäure- und Cholesterinsynthese, der Bildung der für die Nukleinsäuresynthese benötigten Pentosen und des NADPH, das einen unentbehrlichen Wasserstoffdonator für zahlreiche reduktive Biosynthesen darstellt. Mit der Überfunktion des PPC's versucht man den Entstehungsmechanismus der Hautveränderungen bei der Psoriasis zu erklären, die durch eine Steigerung und eine Beschleunigung synthetischer Stoffwechselvorgänge vor allem im Bereich der Nukleinsäuresynthese hervorgerufen werden. Morphischer Ausdruck dieser biochemischen Phänomene sind die gesteigerte Epidermopoese, die Akanthose und die erhöhte Proliferationstendenz. Diese Auffassung von der Beeinflussung der Zellproliferation durch DHEA wird unterstützt durch Untersuchungen an Lymphocyten von nicht psoriatischen Kontrollpersonen, die den Nachweis erbrachten, daß DHEA als körpereigenes Steroid in die Mitose dieser Zellen eingreift, wobei nicht nur eine Mitoseverzögerung, sondern sogar ein Mitosestopp eintritt, wie dies ein Vergleich nach 24 und 48 Stunden ergibt (26, 27, 29). Dabei kann ein Zelltod nicht festgestellt werden. Der hemmende Effekt von DHEA auf das Zellwachstum wird auch bei Tumorzellkulturen festgestellt, wobei ein Derivat des DHEA, das DHEA-laurylsulfat, die Wirkung des DHEA noch übertrifft (26, 27). Was den DHEA-Stoffwechsel in diesen Tumorzellkulturen betrifft, so ist die Reduktion von DHEA in diesen Zellen generell erhöht (70).

Da sowohl DHEA wie auch c-AMP in die Mitose eingreifen, ergibt sich die Frage, ob ein Zusammenhang bzw. eine gegenseitige Beeinflussung zwischen diesen beiden Substanzen besteht, zumal in vitro Untersuchungen an intakten Erythrocyten ergeben haben, daß bei

Belastung mit DHEA die intracelluläre Konzentration an c-AMP proportional zur Menge des in die Zelle penetrierten DHEA abnimmt (68). Wie bereits erwähnt, wird die intracelluläre Konzentration an c-AMP über die Enzyme Adenylcyclase und Phosphodiesterase reguliert. Nach neueren Untersuchungen scheint DHEA in der Lage zu sein, den c-AMP-Spiegel über eine direkte und indirekte Beeinflussung der Phosphodiesterase-Aktivität zu regulieren. Während freies und sulfokonjugiertes DHEA zu einer direkten Aktivierung der Phosphodiesterase führen, stellt Glucose-6-phosphat (G-6-P) einen kompetitiven Inhibitor dieses Enzyms dar (69b). Die intracelluläre Konzentration von der G-6-P wird aber durch DHEA über die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) bzw. den Pentose-Phosphat-Zyklus beeinflusst (69b). Bei Vorliegen eines DHEA-Mangels führt also die dadurch bedingte Steigerung der G-6-PDH bzw. des Pentose-Phosphat-Zyklus zu einer Verminderung der G-6-P-Konzentration und damit wegen der verminderten inhibierenden Wirkung des G-6-P zu einer Steigerung der Phosphodiesteraseaktivität. In den Blutzellen ist aber offenbar die indirekte inhibierende Wirkung des DHEA auf die Phosphodiesteraseaktivität vorherrschend (69b).

Es ist anzunehmen, daß die beim Psoriatiker nachweisbare verminderte c-AMP-Konzentration in engem Zusammenhang mit dem intra- und extracellulär erfaßbaren DHEA-Mangel steht. Somit besteht also kein Widerspruch zwischen der vorangehend dargelegten Konzeption über die Ätiopathogenese der Psoriasis und der Auffassung von VOORHEES et al. (88, 89), die den verminderten intracellulären c-AMP-Spiegel als Ursache für die gesteigerte Zellproliferation ansehen. Offen bleiben muß jedoch, ob der c-AMP-Gehalt beim Psoriatiker in der Tat durch eine indirekte Wirkung des DHEA auf die Phosphodiesteraseaktivität beeinflusst wird, zumal in psoriatischen Erythrocyten die G-6-P-Konzentration erhöht sein soll (25).

Wie lassen sich nun die in diesem Zusammenhang im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen erhobenen Befunde einer verminderten c-AMP-Konzentration im Plasma von Patienten mit Psoriasis interpretieren? Dem c-AMP-Gehalt im Plasma und damit im extracellulären Milieu kommt nach heutiger Auffassung offenbar keine Funktion zu. Die c-AMP-Konzentration im Plasma wird durch die Freisetzung aus verschiedenen Organen, vornehmlich aus Leber und Niere reguliert. Bei der Psoriasis handelt es sich nicht nur um eine auf die Epidermis beschränkte Erkrankung (3, 32, 41, 46, 93, 94), sondern um eine Allgemeinerkrankung, bei der besonders zahlreiche extracutane Manifestationen nachgewiesen werden konn-

ten. Hinweise darauf bieten zahlreiche extracutane Manifestationen:

Humorale Parameter, wie der erniedrigte DHEA-Gehalt im Plasma (36), der erhöhte Harnsäure- (30, 40) und Collagen-like Proteingehalt im Serum (35), die gesteigerte Glucosaminoglycan- und Collagenbiosynthese im Bindegewebe (10), außerdem im Urin eine vermehrte Ausscheidung von Mucopolysacchariden (4, 60) und Hydroxyprolin (4) weisen daraufhin, daß sich die Psoriasis neben der bunten Palette des klinischen Erscheinungsbildes der Hautmanifestationen auch extracutan manifestiert. Die Psoriasis arthropathica gilt als mesenchymale Maximalvariante dieses Leidens. Klinische (42, 43, 52), histologische (61), elektronenmikroskopische (80), serum- und muskelenzymatische (28, 33, 36, 37, 49, 50, 77) und elektromyographische Veränderungen an der Muskulatur weisen auf diese extracutane Organbeteiligung hin. Am Dünndarm lassen sich ebenfalls histologische und elektronenmikroskopische Veränderungen feststellen (12, 75, 78). Xylosebelastungstests fallen bei gleichzeitiger Steatorrhoe pathologisch aus (35). Obwohl klinische Symptome meist fehlen, wird aufgrund o.a. Faktoren eine spezifische Enteropathie bei der Psoriasis vermutet. Milzfunktionsstörungen bei der Psoriasis zeigen sich in einer verzögerten Clearance der wärmealterierten Erythrocyten aus dem Blut und ihrem bei fast allen Kranken beobachteten stark reduzierten Sequestrationsindex (44). Auf eine Beteiligung des Pankreas deutet der beim Psoriater nachweisbare Hyperinsulinismus hin, der ebenfalls wie auch die eingeschränkte Glucosetoleranz im Zusammenhang mit der durch den DHEA-Mangel bedingten vermehrten Umsatzrate im PPC zu sehen ist (34). Im Zusammenhang mit dem DHEA sind Beteiligungen der Leber, die ja gerade für den DHEA-Stoffwechsel als zentrales Organ eine besondere Rolle spielt, anzunehmen (38). Neben diesen primären extracutanen Manifestationskrankheiten sind bei der Psoriasis als Sekundärkrankheiten die Gicht und möglicherweise die selten zu beobachtende Amyloidose zu nennen.

Die hier erhobenen Befunde eines herabgesetzten c-AMP-Gehaltes im Plasma spiegeln vermutlich die verminderte intracelluläre Konzentration von c-AMP in verschiedenen Organen wieder, wie dies z.B. von VOORHEES in der Haut berichtet wird. Eine Erklärung der in diesem Rahmen gefundenen Ergebnisse eines nicht veränderten c-AMP-Gehaltes im Erythrocyten wird durch das vermutlich Nichtvorhandensein eines c-AMP-Stoffwechsels im Erythrocyten gegeben. Neueste Untersuchungen haben nämlich ergeben, daß die Adenylcyclaseaktivität bei Ratten fast ausschließlich in den Retikuloeyten lokalisiert ist, und die Aktivität des c-AMP inaktivierenden Enzyms in retikuloeytenreichen Präparaten signifikant höher ist als in Präparaten aus retikuloeytenarmen Blut (74).

Nach der erstmals von SUTHERLAND aufgestellten "second messenger" Hypothese, spielt das c-AMP die Rolle eines Botschafters, der die Aufgabe hat, die Befehle eines Hormons, vorzugsweise von Proteo-Hormonen in die Zelle weiterzuleiten. Weiterhin kommt dem c-AMP eine wesentliche Bedeutung in der Regulation von Wachstumsprozessen zu. Bei der Psoriasis handelt es sich um eine Krankheit, die sich in einer äußerst proliferativen und möglicherweise auf humoralem Weg gesteuerten Wachstumssteigerung äußert. Es lag daher nahe, etwaige Veränderungen des c-AMP-Spiegels auch im Plasma und Erythrocyten bei Patienten mit Psoriasis vulgaris zu untersuchen. Dazu wurden bei 23 Patienten mit Psoriasis vulgaris und bei 20 gesunden Kontrollpersonen, getrennt nach Geschlecht der c-AMP-Gehalt im Plasma und Erythrocyten nach der Radio-Isotopen-Verdünnungsmethode entsprechend den Angaben von GILMAN bestimmt. Die dabei erhobenen Werte im Plasma der Kontrollpersonen entsprechen den in der Literatur mitgeteilten Werten, wohingegen die c-AMP-Konzentration im Plasma von Psoriatikern durchschnittlich um 20,3 % erniedrigt ist. Der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch signifikant. Demgegenüber ergeben die Werte des c-AMP's im Erythrocyten von Kontrollpersonen und Psoriatikern keinen statistisch erfaßbaren Unterschied. Eine Alters- sowie Geschlechtsabhängigkeit kann in beiden untersuchten Kollektiven nicht festgestellt werden. Die erhobenen Befunde eines herabgesetzten c-AMP-Gehaltes im Plasma von Patienten mit Psoriasis vulgaris lassen auf einen verminderten intracellulären Gehalt an c-AMP, vermutlich aufgrund eines veränderten Metabolismus, beim Psoriatiker schließen, wie dies für die Haut in der Literatur berichtet wird. Damit kommt möglicherweise dem verminderten c-AMP-Gehalt eine nicht unwesentliche Bedeutung in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris zu, ebenso wie dem erniedrigten DHEA-Gehalt im Plasma. Die Frage einer gegenseitigen Beeinflussung zwischen diesen beiden in die Mitose eingreifenden Substanzen scheint durch neuere Untersuchungen gesichert zu sein, die ergeben haben, daß DHEA in der Lage ist, den c-AMP-Spiegel über eine direkte und indirekte Beeinflussung der Phosphodiesteraseaktivität zu regulieren. Der beim Psoriatiker unveränderte c-AMP-Gehalt im Erythrocyten erklärt sich vermutlich durch das Fehlen eines intraerythrocytären c-AMP-Stoffwechsels.

7. ANHANG

Daten zur Aufstellung der Eichkurve zur Bestimmung von c-AMP im Plasma

Leerwert (LW) = 276

1 - 2	A = 6510	B = 6510	x = 6510.00	Total
3 - 4	A = 3710	B = 3641	x = 3399.50	C _o = 100 %
5 - 6	A = 2464	B = 2701	x = 67.84 %	STP 1
7 - 8	A = 2083	B = 1981	x = 51.65 %	STP 2
9 - 10	A = 1749	B = 1674	x = 42.22 %	STP 3
11 - 12	A = 903	B = 927	x = 18.79 %	STP 4
13 - 14	A = 651	B = 678	x = 11.42 %	STP 5
15 - 16	A = 494	B = 558	x = 7.35 %	STP 6

Ausrechnung von x:

$$x = \frac{A + B}{2} - LW$$

Kontroll- personen Nr.	Geschlecht	Alter	c-AMP (pmol/ml Plasma)
1	♂	24	19,0
2	♂	45	19,0
3	♂	53	7,5
4	♂	29	7,5
5	♂	30	12,5
6	♂	26	6,5
7	♂	23	6,0
8	♂	46	4,5
9	♂	60	1,5
10	♀	40	6,0
11	♀	50	13,0
12	♀	74	8,0
13	♀	23	15,0
14	♀	69	7,0
15	♀	56	15,0
16	♀	23	10,0
17	♀	29	6,0
18	♀	35	13,0
19	♀	36	13,5
20	♀	35	7,0

Tab. 1 a

Patienten- Nummer	Geschlecht	Alter	c-AMP (pmol/ml Plasma)
1	♂	75	2
2	♂	49	2
3	♂	43	1
4	♂	46	1
5	♂	24	1
6	♂	34	3
7	♂	19	1
8	♂	20	1
9	♂	43	3
10	♂	46	6
11	♂	58	1
12	♂	59	5
13	♀	63	2
14	♀	54	
15	♀	52	4
16	♀	66	1
17	♀	34	1
18	♀	30	4
19	♀	15	1
20	♀	40	2.5
21	♀	41	1.5
22	♀	70	1
23	♀	23	

Tab. 1 b

Kontroll- personen Nr.	Geschlecht	Alter	c-AMP (pmol/10 ⁻⁷ Ery's)
1	♂	24	16.0
2	♂	45	2.4
3	♂	53	8.5
4	♂	29	4.6
5	♂	30	3.7
6	♂	26	5.1
7	♂	23	5.7
8	♂	46	3.7
9	♂	60	6.4
10	♂	40	1.7
11	♀	50	0.8
12	♀	74	1.6
13	♀	23	2.4
14	♀	69	4.6
15	♀	56	1.7
16	♀	23	1.7
17	♀	29	1.3
18	♀	35	2.7
19	♀	36	9.2
20	♀	35	2.0

Tab. 2 a

Patienten- Nummer	Geschlecht	Alter	c-AMP ₇ (pmol/10 ⁷ Ery's)
1	♂	75	3.2
2	♂	49	4.8
3	♂	43	7.8
4	♂	46	1.7
5	♂	24	11.2
6	♂	34	10.5
7	♂	19	12.0
8	♂	20	6.0
9	♂	43	1.7
10	♂	46	10.9
11	♂	58	10.6
12	♂	59	1.6
13	♀	63	3.1
14	♀	54	6.7
15	♀	52	2.6
16	♀	66	3.9
17	♀	34	7.7
18	♀	30	2.8
19	♀	15	20.4
20	♀	40	8.1
21	♀	41	6.5
22	♀	70	6.5
23	♀	23	6.6

Tab. 2 b

Daten zur Aufstellung einer Eichkurve zur Bestimmung von c-AMP im Blut

Leerwert (LW) = 300

1 - 2	A = 7511	B = 7249	x = 7380	Total
3 - 4	A = 4953	B = 4911	x = 4632	C ₀ = 100 %
5 - 6	A = 3578	B = 3541	x = 70.36 %	STP 1
7 - 8	A = 2661	B = 2629	x = 50.62 %	STP 2
9 - 10	A = 1979	B = 2032	x = 36.81 %	STP 3
11 - 12	A = 1282	B = 1371	x = 22.16 %	STP 4
13 - 14	A = 828	B = 856	x = 11.70 %	STP 5
15 - 16	A = 663	B = 691	x = 8.13 %	STP 6

Ausrechnung von x:

$$x = \frac{A + B}{2} - LW$$

Kontroll- personen Nr.	A	B	x	c-AMP (pmol/ml Plasma)
1	1571	1571	38.09 %	1.9
2	1676	1504	38.65 %	1.9
3	2468	1964	57.06 %	7.5
4	2018	2464	57.80 %	7.5
5	1865	1865	46.74 %	12.5
6	2211	2449	60.42 %	6.5
7	2586	2202	62.30 %	6.0
8	2520	2763	69.58 %	4.5
9	3496	2900	85.95 %	1.5
10	2339	2526	63.43 %	6.0
11	2035	1723	47.15 %	13.0
12	2327	2132	57.46 %	8.0
13	1865	1601	42.85 %	15.0
14	2299	2299	59.50 %	7.0
15	1807	1737	44.00 %	15.0
16	1942	1942	49.00 %	10.0
17	2333	2439	62.06 %	6.0
18	1707	2048	47.10 %	13.0
19	1849	1804	45.60 %	13.5
20	2239	2377	59.77 %	7.0

Leerwert = 276 (LW)

$$x = \frac{A + B}{2} - LW \cdot \frac{100}{3399.50} \%$$

Tab. 3 a

Patienten- Nummer	A	B	x	c-AMP (pmol/ml Plasma)
1	2831	3360	82.93 %	2
2	3116	3071	82.87 %	2
3	3516	3189	90.49 %	1
4	3333	3382	90.64 %	1
5	3327	3327	89.74 %	1
6	2685	3083	76.41 %	3
7	3419	3444	92.82 %	1
8	3108	3392	87.48 %	1
9	2797	2795	74.12 %	3
10	2577	2280	63.31 %	6
11	3311	3311	89.27 %	1
12	2764	2363	67.28 %	5
13	3422	2824	83.74 %	2
14	4133	3319	101.48 %	0
15	2956	2423	70.99 %	4
16	3966	3201	97.29 %	1
17	3313	3741	95.63 %	1
18	2378	2961	70.40 %	4
19	3427	3315	91.04 %	1
20	2970	2768	76.27 %	2.5
21	2919	3405	84.89 %	1.5
22	3414	3740	97.10 %	1
23	3622	3731	100.02 %	0

Leerwert = 276 (LW)

$$x = \frac{A + B}{2} - LW \frac{100}{3399.50} \%$$

Tab. 3 b

Kontroll- personen Nr.	A	B	x	c-AMP (pmol/l ml Blut)
1	1136	1214	18.89 %	45
2	3119	2884	58.32 %	6.5
3	1804	1691	31.25 %	3
4	2313	2428	44.69 %	13
5	2501	2463	47.10 %	10
6	2024	1958	36.50 %	18
7	2204	2008	38.98 %	16
8	2362	2322	44.08 %	13
9	2185	2024	38.95 %	16
10	3199	3259	63.23 %	5
11	3980	4166	81.45 %	2
12	3076	3046	59.60 %	6.3
13	3128	2997	59.63 %	6.3
14	2437	2247	44.08 %	13
15	3541	3543	69.99 %	4.5
16	3546	3215	66.50 %	4.5
17	3854	3590	73.87 %	3.2
18	3012	2868	57.00 %	6.8
19	1860	1817	33.21 %	22
20	3182	3817	69.07 %	4.5

Leerwert = 300 (LW)

$$x = \frac{A + B}{2} - LW \frac{100}{4632} \%$$

Tab. 4 a

Patienten- Nummer	A	B	x	c-AMP (pmol/l ml Blut)
1	3010	2839	56.66 %	6.8
2	2162	2644	45.40 %	12
3	1892	1790	33.26 %	22
4	3827	3638	74.10 %	3
5	1319	1521	24.17 %	31.5
6	1731	1532	28.74 %	27
7	2075	2025	37.78 %	18
8	2567	2884	52.36 %	9
9	3436	3800	71.63 %	3.5
10	1919	2026	36.10 %	10
11	1733	1739	31.00 %	25
12	2170	2214	40.84 %	15
13	2477	2852	51.04 %	9
14	2010	2130	38.21 %	16
15	3190	3014	60.49 %	6
16	3086	2936	58.42 %	6.8
17	2315	2162	41.85 %	15.5
18	2733	3076	56.22 %	7
19	1031	995	15.39 %	50
20	1885	2116	36.71 %	18
21	1990	2090	37.56 %	18
22	2127	2224	40.49 %	14
23	3725	3174	67.99 %	4

Leerwert = 300 (LW)

$$x = \frac{A + B}{2} - LW \frac{100}{4632} \%$$

Tab. 4 b

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ASCHNER, B.,
H.O. CURTH,
P. GROSS Genetik aspects of Psoriasis.
Acta Genet. 7, 197-204 (1957)
2. BAHGAT, N. El.Din.,
A. FATTAH Psoriatic arthritis in Egypt.
Dermatologica (Basel) 134, 135-151 (1967)
3. BRAUN-FALCO, O.,
G. WEBER Zur Histo- und Biochemie des epidermalen
Intercellularraumes unter normalen und patho-
logischen Verhältnissen.
Arch.klin.exp.Derm. 207, 454-471 (1958)
4. BRUNISH, R.,
B. SORENSEN Urinary excretion of acid mucopolysaccharides
and hydroxyproline in Psoriasis.
Dermatologica (Basel) 130, 165-172 (1965)
5. BUTCHER, R.W.,
E.W. SUTHERLAND Adenosine 3'5'-phosphate in biological materials.
I. Purification and properties of cyclic 3'5'-
nucleotide phosphodiesterase and use of this
enzyme to characterise adenosine 3'5'-phosphate
in human urine.
J.Biol.Chem. 237, 1244-1250 (1962)
6. CAVALLI-SFORZA, L.,
R.J. LORENZ Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer
Statistik, 2.Aufl., Stuttgart 1969
7. CHANDRA, P. Zyklisches Adenosinmonophosphat in der Klinik
und Biochemie der zellulären Prozesse, der
Immunantwort und Kanzerogenese.
Med.Welt 23, 9-15 (1972)
8. COOK, W.H.,
P. LIPKIN,
R. MORKHAM The formation of a cyclic dianhydrodiadenylic
acid by the alkaline degradation of adenosine-
5'-thriphosphoric acid.
J.Amer.Chem.Soc. 79, 3607-3608 (1957)
9. DUELL, E.A.,
J.J. VOORHEES,
W.H. KELSEY,
E. HAYES Isoproterenol-sensitive adenylyl cyclase in a
particulate fraction of epidermis.
Arch.Dermat. 104, 601 (1971)
10. FLEISCHMAJER, R. Dermal Glycosaminoglycans in Psoriasis.
J.Investigat.Dermat. 54, 316-324 (1970)
11. FROWEIN, J. Wirkungsmechanismen von Hormonen aus mole-
kularbiologischer Sicht.
Dtsch.med.Wschr. 97, 1918-1922 (1972)
12. FRY, L.,
R.M.H. McMINN,
S. SHUSTER The small intestine in skin diseases.
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 93, 647-653 (1966)

13. GERICKE, D.,
P. CHANDRA
Inhibition of tumor growth by nucleoside cyclic 3',5'-monophosphates.
Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 350, 1469-1471 (1969)
14. GERICKE, D.,
P. CHANDRA,
I. HAENZEL,
A. WACKER
Studies of the effect of nucleoside cyclic 3',5'-monophosphates on antibody synthesis by spleen cells.
Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 351, 305-308 (1970)
15. GERICKE, D.,
P. CHANDRA,
A. WACKER
Some effects of adenosine 3',5'-monophosphate and double stranded RNA, poly I poly C, on Friend leukemia in mice.
Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 351, 411-412 (1970)
16. GILMAN, A.G.
A protein binding assay for 3',5'-cyclic monophosphate.
Proc.Nat.Acad.Sci. 67, 305-312 (1970)
17. GOLDENBAUM, P.E.,
W.J. POBROGOSZ
The effect of cyclic 3',5'-AMP on catabolite repression of betagalactosidase synthesis in Escherichia coli.
Biochem.biophys.Res.Comm. 33, 828-833 (1968)
18. GRAYSON, L.D.,
H.M. SHAIR
Psoriatic family tree.
Arch.Dematol. (Chic.) 79, 661-664 (1959)
19. GRÜNEBERG, Th.
Erythemato-Squamöse Dermatosen.
I. Psoriasis vulgaris.
H.A. Gottrohn u. W. Schönfeld. Dermatologie und Venerologie II/1, 472-493, Stuttgart 1958
20. HÄRKÖNEN, M.,
V.K. HOPSUHAVU,
K. RÄIJ
C-AMP, adenylcyclase and cyclic nucleotide phosphodiesterase in psoriatic epidermis.
Acta Dermatovener. 54, 13-18 (1974)
21. HALPRIN, K.M.,
A. OHKAWARA
Carbohydrate metabolism in psoriasis.
An enzymatic study.
J.Investigat.Dermat. 46, 51-68 (1966)
22. HEBRA, F.V.,
zit. nach KAPOSÍ, M.
Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten,
Wien 1880
23. HOEDE, K.
Umwelt und Erbllichkeit bei der Entstehung der Schuppenflechte.
Würzb.Abh.Med. 27, 211-274 (1931)
24. HOFFMANN, G.,
B. MORSCHES,
U. DÖHLER,
H. HOLZMANN
Steroide und Haut VIII. In-Vitro-Versuche mit $7\alpha^3$ -11-Dehydroepiandrosteron und seinen Sulfo-konjugaten an intakten Erythrocyten bei Psoriasis vulgaris.
Arch.Derm.Forsch. 243, 18-30 (1972)

25. HOLZMANN, H. Biochemische Erythrocyten-Befunde bei der Psoriasis vulgaris.
Arch.klin.exp.Derm. 225, 231-258 (1966)
26. HOLZMANN, H., J. FRÄNZ, B. MORSCHES, G.W. OERTEL, K.H. DEGENHARDT Zur Wirkung des Dehydroepiandrosterons auf die Mitose in Lymphocytenkulturen.
Dtsch.med.Wschr. 41, 1570-1571 (1972)
27. HOLZMANN, H., J. FRÄNZ, B. MORSCHES, G.W. OERTEL, K.H. DEGENHARDT Einfluß des Dehydroepiandrosterons auf den Mitosecyclus.
Arzneim.-Forsch. 23, 271-274 (1973)
28. HOLZMANN, H., R. GEBHARDT, B. MORSCHES Zur Verteilung der LDH-Isoenzyme im Serum von Kranken mit Schuppenflechte.
Klin.Wschr. 46, 334 (1968)
29. HOLZMANN, H., N. HOEDE Das Psoriasis-Problem in heutiger Sicht.
Hippokrates 43, 73-94 (1972)
30. HOLZMANN, H., N. NOEDE, B. MORSCHES Organmanifestationen der Psoriasis-Krankheit.
Med.Welt 24, (N.F.): 523-527 (1973)
31. HOLZMANN, H., R. KRAPP, B. MORSCHES, G. HOFFMANN, G.W. OERTEL Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepiandrosteron-Sulfat.
Ärztl.Forsch. 25, 345-353 (1971)
32. HOLZMANN, H., B. MORSCHES Kohlenhydratstoffwechsel bei der Psoriasis vulgaris.
Dtsch.med.Wschr. 47, 2386-2392 (1970)
33. HOLZMANN, H., B. MORSCHES Zur Aktivität der Phosphoglucose-Isomerase im Serum und der Acetylcholinesterase im Serum und Erythrocyten von Kranken mit florider Psoriasis vulgaris.
Arch.klin.exp.Derm. 229, 441-446 (1967)
34. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, J. BEYER, D. WENZEL, G.W. OERTEL, R. KRAPP Hyperinsulinismus und eingeschränkte Glucose-toleranz bei Psoriasis.
Arch.Derm.Forsch. 245, 95-104 (1972)
35. HOLZMANN, H., B. MORSCHES, R. GEBHARDT, F. LIEDTKE Zum "Collagen-like protein"-Gehalt im Serum von Psoriatikern.
Klin.Wschr. 48, 1197-1198 (1970)

36. HOLZMANN, H.,
B. MORSCHES,
R. GEBHARDT,
P. MENZEL,
G.W. OERTEL
Untersuchungen zum DHEA-Gehalt im Plasma
von Psoriatikern.
Zschr.Haut-Geschl.krkh. 45, 579-590 (1970)
37. HOLZMANN, H.,
B. MORSCHES,
E.W. KABEL
Enzymaktivitäten im Serum von Kranken mit
Psoriasis vulgaris.
II. Mitteilung.
Arch.klin.exp.Derm. 231, 335-343 (1968)
38. HOLZMANN, H.,
B. MORSCHES,
R. KRAPP,
G. HOFFMANN,
G.W. OERTEL,
P. MENZEL
Kann die Schuppenflechte als DHEA-Mangel-
syndrom aufgefaßt werden?
Zschr.Haut-Geschl.krkh. 46, 785-794 (1971)
39. HOLZMANN, H.,
B. MORSCHES,
R. KRAPP,
G. HOFFMANN,
G.W. OERTEL
Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydroepian-
drosteron-Oenanthat.
Zschr.Haut-Geschl.krkh. 47, 99-110 (1972)
40. HOLZMANN, H.,
B. MORSCHES,
R. KRAPP
Über Stoffwechselbeziehungen zwischen Psoriasis
vulgaris und sekundärer Gicht.
Klin.Wschr. 48, 1461-1463 (1970)
41. HOLZMANN, H.,
B. MORSCHES,
J. KUNZ
Zum Sauerstoffverbrauch der Erythrocyten von
Psoriatikern.
Klin.Wschr. 48, 246-247 (1970)
42. HOLZMANN, H.,
G. SOLLBERG,
I. ELGAMILI
Zur Kenntnis der psoriatischen Myopathie.
Arch.klin.exp.Derm. 230, 329-335 (1967)
43. HORNSTEIN, O.
Zur nosologischen Stellung der Psoriasis
arthropathica.
Arch.klin.exp.Derm. 214, 622-651 (1962)
44. HROMEC, A.,
H. HOLZMANN,
R. KRAPP,
R. DENK,
J. FISCHER
Größe und Funktion der Milz bei der Schuppen-
flechte.
Arch.Derm.Forsch. 242, 257-265 (1972)
45. JOST, J.P.,
H.V. RICKENBERG
Cyclic AMP.
Annual Rev.Biochem. 40, 741-774 (1971)
46. KANSKY, A.
Über den Glucosegehalt in der Haut von Psoriasis
vulgaris Kranken und Normalpersonen.
Derm.Wschr. 152, 239-246 (1966)

47. KENNEL, v.J.,
M. ZINGSHEIM
Psoriasis vulgaris.
In: J. Jadassohn, Handbuch der Haut- u.
Geschl.krkh., Erg.Bd. III/1, 836-877 (1963)
Berlin-Göttingen-Heidelberg
48. KIMBERLING, W.,
R.L. DEBSON
The inheritance of Psoriasis.
J. Investigat. Dermat. 60, 538-540 (1973)
49. KIPPING, D.
Beitrag zur Kenntnis der Serumenzyme bei
Psoriasis.
Zschr.Haut-Geschl.krkh. 42, 759-764 (1967)
50. KIPPING, D.
Bestimmung der Aktivität der Creatin-Phospho-
kinase und der Myokinase im Serum von Psoriasis-
kranken.
Zschr.Haut-Geschl.-krkh. 44, 37-40 (1969)
51. KOLLER, S.
Statistische Auswertungsmethoden.
In: Biochem.Taschenbuch, hrsg. von Raven, H.M.,
Bd.2, II.Aufl.,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964
52. KREBS, A.
Über Psoriasis arthropathica.
Schweiz.med.Wschr. 92, 29-77 (1962)
53. KUZNITZKY, M.
Ätiologie und Pathogenese der Psoriasis.
Arch.Dermat. 38, 405-460 (1897)
54. LIPKIN, D.,
W.A. COOK,
R. MORKHAM
Adenosine 3',5'-phosphoric acid: a proof of
structure.
J.Amer.Chem.Soc. 81, 6198-6203 (1959)
55. MARKS, D.A.,
J. BANKS
Inhibition of mammalian glucose-6-phosphate-
dehydrogenase by steroids.
Proc.Nat.Acad.Sci. 46, 447-452 (1960)
56. MARKS, F.,
W. REBIEN
Cyclic 3',5'-AMP and theophylline inhibit
epidermal mitosis in G₀-phase.
Naturwissenschaften 59, 41 (1972)
57. MARKS, F.,
W. REBIEN
The second messenger system of mouse epidermis.
I. Properties of adenylate cyclase in vitro.
Biochim.biophys.acta 284, 556 (1972)
58. MIER, P.D.,
J. VAN DEN HURK
59. MIER, P.D.,
E. URSELMANN
Adenosine 3',5' cyclic monophosphate phospho-
diesterase in skin. Measurement and properties.
Brit.J.Dermat. 87, 571 (1972)
60. MIER, P.D.,
E. URSELMANN
Urinary acid mucopolysaccharide excretion in
skin diseases.
Dermatologica (Basel) 141, 34-37 (1970)

61. MOM, A.M.,
M. POLAK,
J.L. FABEIRO,
J.B. GARIBALDI
The psoriatic myopathy.
Dermatologica (Basel) 140, 214-218 (1970)
62. MOREL, F.
Zyklisches Adenosinmonophosphat als intra-
cellulärer Vermittler vieler Hormonwirkungen.
Triangel 4, 119-126 (1970)
63. MORSCHES, B.,
G. HOFFMANN-TREFZ,
G. HOFFMANN,
G.W. OERTEL,
H. HOLZMANN
Zur Aktivität der 17 β -Hydroxysteroidoxidoreduktase
in Erythrocyten von Psoriatikern.
Arch.Derm.Forsch. 250, 269-275 (1974)
64. MORSCHES, B.,
H. HOLZMANN,
G. HOFFMANN,
G.W. OERTEL
Neuere Befunde zum Steroid-Stoffwechsel bei
Psoriasis vulgaris.
Vortrag gehalten auf der 29. Tagung der DDG
vom 29.9.-2.10.1971
Arch.Derm.Forsch. 244, 556-558 (1972)
65. NOBL, G.
Psoriasis.
In: J. Jadassohn, Hdb.d.Haut- u. Geschl.krkh.
VII/1, 180-288, Berlin 1928
66. OERTEL, G.W.,
G. HOFFMANN,
B. MORSCHES,
H. HOLZMANN
Steroide und Haut. IX. Zum Stoffwechsel von
7 α ³-H-DHEA-Sulfat bei Psoriasis vulgaris.
Steroidologia 2, 175-182 (1972)
67. OERTEL, G.W.,
P. MENZEL,
D. BANKE
Effects of DHEA and its conjugates upon the
activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase II.
Clin.Chim.Acta 27, 197-201 (1970)
68. OERTEL, G.W.,
P. MENZEL,
G. HOFFMANN,
H. HOLZMANN,
B. MORSCHES,
R. GEBHARDT
Steroide und Haut V. Dehydroepiandrosteron im
Plasma und Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-
aktivität in Erythrocyten von Psoriatikern vor und
nach Gabe von DHEA-Sulfat.
Zschr.klin.Chem.Biochem. 9, 28-30 (1971)
- 69a. OERTEL, G.W.,
J. REBELEIN
Effects of dehydroepiandrosterone and its conjugates
upon the activity of glucose-6-phosphate dehydro-
genase in human erythrocytes.
Biochim.biophys.acta 184, 459-460 (1969)
- 69b. OERTEL, G.W.,
P. BENES,
M. SCHIRAZI,
H. HOLZMANN,
G. HOFFMANN
Interaction between DHEA, c-AMP and Glucose-
6-phosphate-dehydrogenase in normal and
diseased subjects.
Experientia 30, 872-873 (1974)

70. OERTEL, G.W.,
W. RINDT,
A.K. BRACHETTI,
H. HOLZMANN,
B. MORSCHES
Metabolism of free DHEA and certain Sulfoconjugates in cell cultures from neoplastic and normal human tissue.
Steroids Lipids Res. 3, 345-357 (1972)
71. OHKAWARA, M.D.,
K.M. HALPRIN
Carbohydrate Metabolism in the involved psoriatic Epidermis.
J. Investigat. Dermat. 46, 51-69 (1966)
72. PASTAN, I.,
R. PERLMAN
Cyclic adenosine monophosphate in bacteria.
Science 169, 339-344 (1970)
73. PERLMAN, R.,
I. PASTAN
Pleiotropic deficiency of carbohydrate utilization in an adenyl cyclase deficient mutant of *Escherichia coli*.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 151-157 (1969)
74. QUIRING, K.,
G. KAISER,
D. GANGER
Der retikulocyt als zelluläres Modell eines adrenergischen β -Rezeptoren Effektor-Systems.
Blut, Bd. XXVIII 166-177 (1974)
75. ROBERTS, D.M.,
F.E. PRESTON
Intestinal disaccharidase activity in psoriatic enteropathy.
Scand. J. Gastroent.
76. RYAN, W.L.,
M.L. HEIDRUCK
Inhibition of cell growth in vitro by adenosine 3', 5'-monophosphate.
Science 162, 1484-1485 (1968)
77. SALFELD, K.,
H. VOGELSBERG
Das Verhalten einiger Serumenzyme bei der Psoriasis. Ihre Herkunft und pathogeneische Bedeutung.
Arch. klin. exp. Derm. 224, 318-328 (1966)
78. SHUSTER, S.,
A.J. WATSON,
J. MARKS
Small intestine in psoriasis.
Brit. Med. J. 3, 458-466 (1967)
79. SIMON, A.,
zit. nach E. WUTZDORF
Beiträge zur Ätiologie der Psoriasis vulgaris.
Arch. Dermat. 8, 329-349 (1876)
80. SÖNNICHSEN, N.,
V. WÄTZIG
Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Muskulatur bei Psoriasis arthropathica.
Derm. Mschr. 157, 326-329 (1971)
81. SUTHERLAND, E.W.,
T.W. RALL,
zit. nach P. CHANDRA
Zyklisches Adenosinmonophosphat in der Klinik und Biochemie der zellulären Prozesse, der Immunantwort und Kanzerogenese.
J. Amer. Chem. Soc. 79, 3608 (1957)
82. SUTHERLAND, E.W.,
T.W. RALL,
zit. nach 81

83. SUTHERLAND, E.W.,
G. ROBISON
The rate of cyclic 3',5'-Amp in responses to catecholamines and other hormones.
Pharmacol.Rev. 18, 145-161 (1966)
84. TAUNTON, O.D.,
J. ROTH,
I. PASTAN
Clin.Ivest. 46, 112 (1967)
85. TIEDEMANN, G.
Symptomatologie und Ätiologie der Psoriasis arthropathica im Blickpunkt der Vererbung und Umweltbeeinflussung.
Z.menschl.Vererb.u. Konstit.-Lehre 30, 248-292 (1951)
86. TOMPKINS, G.
New Scientist 59, 64 (1973)
87. ULLMANN, A.,
J. MONOD
FEBS-Letters 2, 57 (1968)
88. VOORHEES, J.,
E.A. DUELL,
L.J. BASS,
J.A. POWELL,
E.R. HARRELL
Decreased cyclic AMP in the epidermis of lesions of psoriasis.
Arch.Dermat. 105, 695 (1972)
89. VOORHEES, J.J.,
E.A. DUELL,
W.H. KELSEY et al.
Regulation of Epidermal proliferation in vitro by epinephrine adenyl cyclase and cyclic AMP.
Fed.Proc. 30, 687 (1971)
90. VOORHEES, J.J.,
E.A. DUELL,
W.H. KELSEY
Dibutylryl cyclic AMP inhibition of epidermal cell division.
Arch.Dermat. 105, 384 (1972)
91. VOORHEES, J.J.,
E.A. DUELL,
M.D. DUELL
Psoriasis as a possible defect of the adenyl-cyclase-cyclic AMP cascade.
Dermatological Research 1971
92. WARD, J.H.,
F.E. STEPHENS
Incidence of psoriasis in Utah Kindred.
Arch.Dermatol. 84, 589-592 (1961)
93. WINKLER, K.
Hormonbehandlung in der Dermatologie.
Berlin 1969
94. WHEATLEY, V.R.,
E.M. FARBER
Studies of the chemical Composition of psoriatic scales.
J.Investigat.Dermat. 36, 199-211 (1961)

Herrn Professor Dr.rer.nat. Bernhard Morsches danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas, sowie die wertvollen Ratschläge und Diskussionen für diese Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. Hans Holzmann, Professor an der Universitäts-Hautklinik Mainz, sei für die wertvolle Unterstützung und Durchsicht der Arbeit gedankt.

Herrn Professor Dr.rer.nat. Georg W. Oertel, Abteilungsvorsteher der Abteilung für experimentelle Endokrinologie Mainz, bin ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Abteilung und die Unterstützung mit Sachmitteln zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 20.2.1948 wurde ich, Thomas Maria Schmitz-Avila als Sohn des Zahnarztes Dr. Lothar Schmitz-Avila und seiner Frau Margot, geborene Taubel, in Bonn geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich in Bad Breisig die Volksschule und anschließend das Kurfürst-Salentin-Gymnasium in Andernach, an dem ich im Juni 1967 mein Abitur ablegte.

Im Sommer-Semester 1968 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Zahnmedizin-Studium.

Dort bestand ich im März 1969 das Vorphysikum, im März 1971 das Physikum und im Januar 1974 das Staatsexamen.

Im Februar 1974 heiratete ich die Zahnmedizinstudentin Eva Schilling.

